

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 11 MAR 2005

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 40688 PHARMA	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/14432	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18.12.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18.12.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D207/12		
Anmelder PHARMACON FORSCHUNG UND BERATUNG G.M.B.H.		

1. Dieser Internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.


2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 6 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 07.07.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 07.03.2005
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Bevollmächtigter Bediensteter Hoepfner, W Tel. +49 30 25901-337



I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-19 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-12 eingegangen am 23.02.2005 mit Schreiben vom 21.02.2005

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
- ☒ Ansprüche Nr. 1-4,6 (hinsichtlich Neuheit und erfinderischer Tätigkeit)

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-4,6 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|---------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-12 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-12 |
| | Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-12 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die geltenden Patentansprüche 1-4 und 6 beziehen sich auf ein Verfahren, jeweils charakterisiert durch ein erstrebenswertes Merkmal, nämlich die Verwendung eines "geeigneten Lösungsmittels". Die Patentansprüche umfassen daher alle denkbaren Verfahren, die dieses Verfahrensmerkmal aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Artikel 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert (vgl. Seite 5, Zeilen 28-32; Seite 6, Zeilen 14-28).

Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Masse, dass eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erschien.

Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Artikel 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Verfahren über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren, nämlich die "Auffindung eines geeigneten Lösungsmittels". Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, dass er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich machte.

Die Internationale Prüfungsbehörde schließt sich daher den Einwänden aus dem Internationalen Recherchebericht vollinhaltlich an und erstellt ein Gutachten über Neuheit und erfinderische Tätigkeit des Gegenstands dieser Ansprüche lediglich auf der Basis der oben angeführten Abschnitte der Beschreibung und der in den Ansprüchen 5, 7 und 10 genannten konkreten Ausführungsformen (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- D1: WO 98/21183 A (NOE CHRISTIAN R ; WAELBROECK MAGALI (BE); LAMBRECHT GUENTER (DE); CZEC) 22. Mai 1998 (1998-05-22)
- D2: WANG, Z. ET AL.: "USE OF CYCLODEXTRINS AS CHIRAL SELECTOR FOR THE CHIRAL SEPARATION OF ANTICHOLINERGIC DRUGS SUCH AS ANISODAMINE AND GLYCOPYRRONIUM IN CAPILLARY ZONE ELECTROPHORESIS" JOURNAL OF HIGH RESOLUTION CHROMATOGRAPHY., Bd. 19, 1. Dezember 1996 (1996-12-01), Seiten 697-699, XP002055747 DE WILEY VCH, WEINHEIM.

Das Dokument D1 hat ein Verfahren zur Herstellung von Glycopyrronium bzw. entsprechender Analogverbindungen mit nachfolgender Racemattrennung zum Gegenstand, wobei sich die Racemattrennung vom gegenwärtigen Verfahren dadurch unterscheidet, dass das Racemat vor der fraktionierten Kristallisation mit optisch aktiver Weinsäure umgesetzt wird (vgl. Seite 1, Formel (I); Seite 2, letztes Drittel; Seite 3, Zeilen 1 und 2; Seite 5, Absatz 2; Seite 10, Absatz 2; Beispiele 1, 3).

Das Dokument D2 hat ein auf Elektrophorese basierendes Verfahren zur Trennung von racemischem Glycopyrronium zum Gegenstand. D2 schweigt jedoch zur absoluten Konfiguration der erhaltenen Produkte (vgl. Seite 697, linke Spalte, Absatz 2; Seite 697, rechte Spalte, Absatz 2; Seite 699, Abbildung 4).

Da keines dieser Dokumente eine Racemattrennung durch direkte Umkristallisation mit Ethylacetat oder tert-Butylmethylether zum Gegenstand hat, kann Neuheit anerkannt werden für den Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 1 und der abhängigen Ansprüche 2-12 im Sinne der unter Punkt III gemachten Ausführungen.

Erfinderische Tätigkeit

Da der technische Effekt (Verfahrensvereinfachung) sich in diesem Falle direkt aus der Aufgabenstellung ergibt, kann die objektive Aufgabe gleich der subjektiven Aufgabe gesehen werden, nämlich in der Bereitstellung eines vereinfachten Verfahrens zur Herstellung von enantiomerenreinem 3R, 2'R Glycopyrronium, welches sich als Spasmolytikum eignet.

Das Dokument D1 wird als nächster Stand der Technik angesehen, da es eine ähnliche Aufgabe löst.

Das Unterscheidungsmerkmal gegenüber D1, nämlich der Verzicht auf die Verwendung von optisch aktiver Weinsäure ist gleichzeitig auch die Lösung der objektiven Aufgabe.

Da der Fachmann zur Lösung dieser Aufgabe im Rahmen seines allgemeinen Fachwissens eine Vielzahl von Verfahrensparametern variieren konnte (Wahl geeigneter Edukte, Druck, Temperatur, um nur einige zu nennen) und da die oben genannte Lösung nicht im Stand der Technik vorschattiert ist, kann für diese Lösung, nämlich direkte fraktionierte Kristallisation des Racemats, das Vorhandensein von erfinderischer Tätigkeit

anerkannt werden.

Klarheit, Formales

Die gegenwärtigen Ansprüche 1-12 basieren vollsträndig auf den ursprünglichen Ansprüchen 1-12 und genügen daher den Erfordernissen von Art. 19(2) PCT.

Der Anspruch 1 entspricht nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, weil der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. In dem Anspruch wird versucht, den Gegenstand durch das zu erreichende Ergebnis zu definieren, nämlich fraktionierte Kristallisation durch ein geeignetes Lösungsmittel(-gemisch); damit wird aber lediglich die zu lösende Aufgabe angegeben ohne die für die Erzielung dieses Ergebnisses notwendigen technischen Merkmale zu bieten, nämlich das geeignete Lösungsmittel(-gemisch).

Die sachkundige Anmelderin sei deshalb an dieser Stelle noch einmal daran erinnert, dass ein Anspruch alle essentiellen Merkmale einer Erfindung enthalten muss, so dass der Fachmann die Erfindung ohne zusätzliche Experimentierarbeit ausführen kann. Eine solche zusätzliche Experimentierarbeit besteht aber ohne Zweifel im Auffinden eines geeigneten Lösungsmittel(-gemische)s.

Ebenso entsprechen die Ansprüche 2 und 3 nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, weil die Formulierungen "... mit einem Wassergehalt ... der dazu führt, dass nur das gewünschte Diastereomer kristallin anfällt ..." und "... ein Lösungsmittel verwendet wird, in dem sich das Diastereomergemisch gut löst und ein zweites, die Kristallisation bewirkendes Lösungsmittel ..." auf das zu erreichende Ergebnis gerichtet sind (aufgabenhafte Formulierung der Ansprüche).

Schließlich sind noch die Ansprüche 11 und 12 zu nennen, die ebenfalls im Widerspruch zu Art. 6 PCT stehen, da mit der Nennung mehrerer Werte(-bereiche) keine eindeutige Lösung des technischen Problems angegeben wird.

Die Beispiele 1, 3-6, 8, 10, 12, 16 und 17 fallen nicht unter die geprüften Ansprüche, da der bei der Umkristallisierung verwendete Diethylether in diesen Ansprüchen weder als Lösungs- noch als Fällungsmittel genannt wird.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Es besteht kein Zweifel, dass der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-12 gewerblich anwendbar ist.

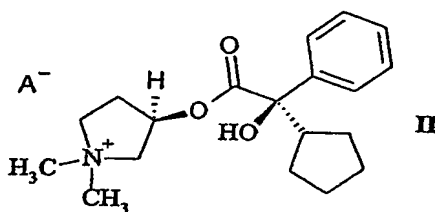
Patentansprüche:

5

1. Verfahren zur Isolierung

- a) des 3R,2'R-Stereoisomers von Glycopyrroniumbromid oder -iodid (Formel II: A = Br oder I),

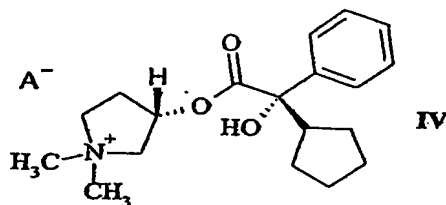
10



oder

- b) des 3S,2'S-Isomers (Formel IV, A = Br oder I)

15

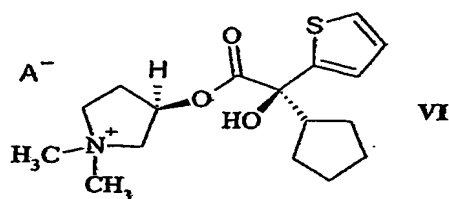


20

oder

- c) des 3R,2'S-Stereoisomers des Thienyl-Analogon von Glycopyrronium (Formel VI: A = Br oder I),

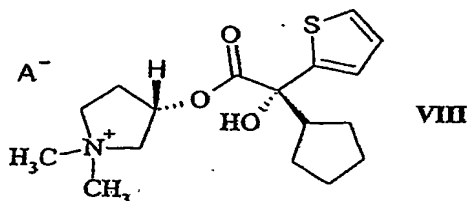
25



oder

- d) des 3S,2'R-Isomers (Formel VIII, A = Br oder I)

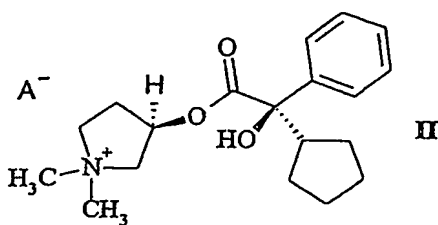
30



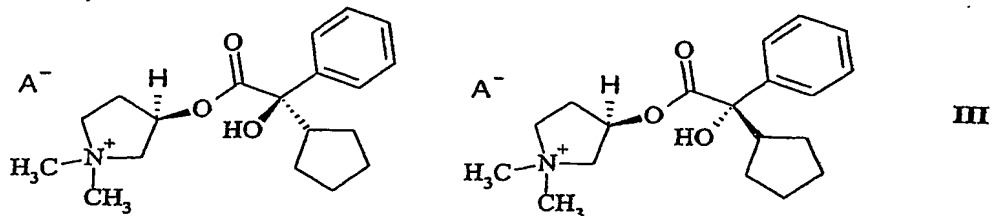
35

wobei

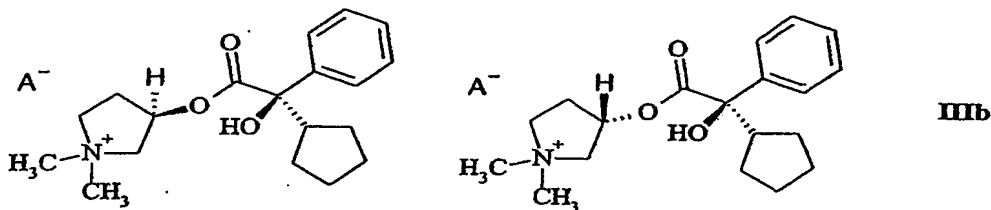
- a) zur Isolierung des 3R,2'R-Stereoisomers von Glycopyrroniumbromid oder -iodid (Formel II: A = Br oder I),



das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3R,2'S-Isomer (Formel II)

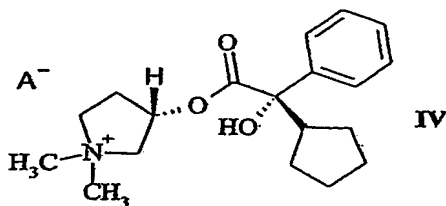


oder das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3S,2'R-Isomer (Formel IIIb)

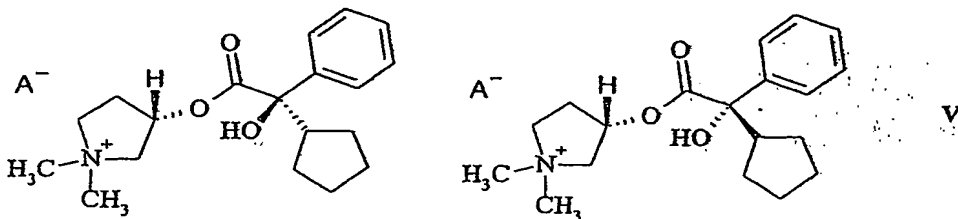


oder

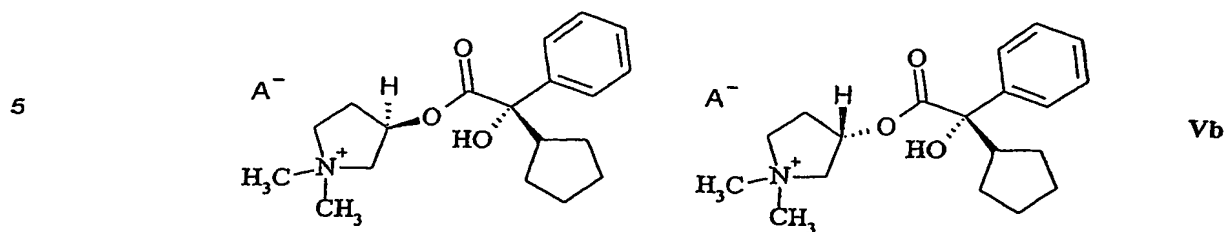
b) zur Isolierung des 3S,2'S-Isomers (Formel IV, A = Br oder I)



das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3S,2'S-Isomer (Formel V)

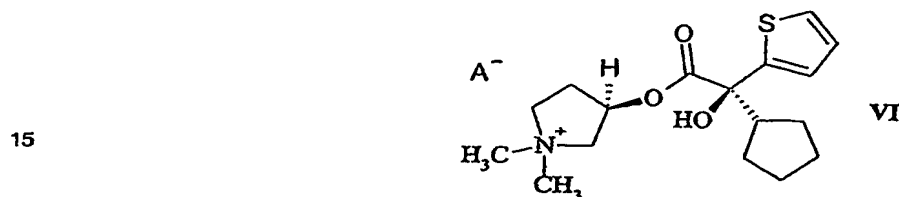


oder das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel Vb)

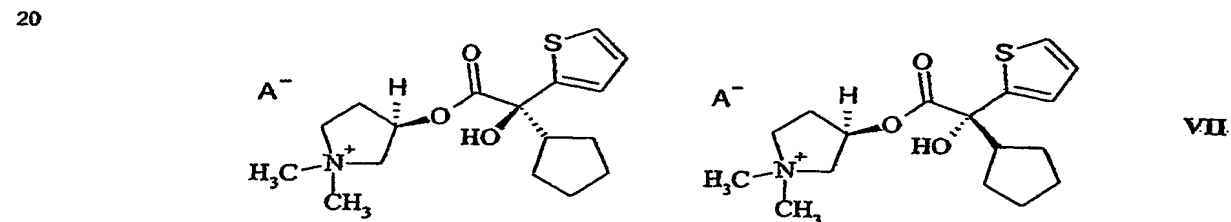


oder

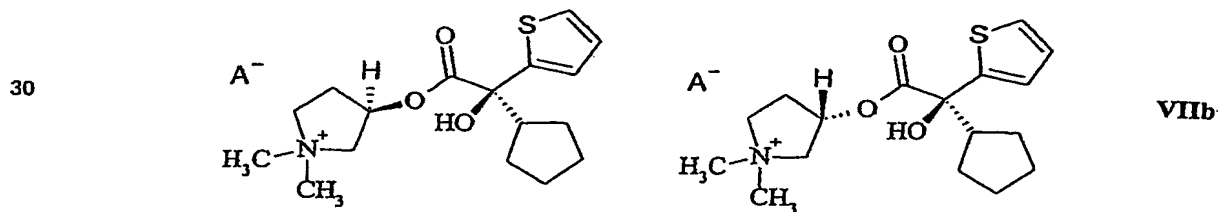
- 10 c) zur Isolierung des 3R,2'S-Stereoisomers des Thienyl-Analogon von Glycopyrronium (Formel VI: A = Br oder I),



das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3R,2'R-Isomer (Formel VII)

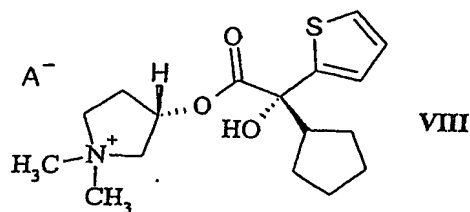


oder das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel VIIb)

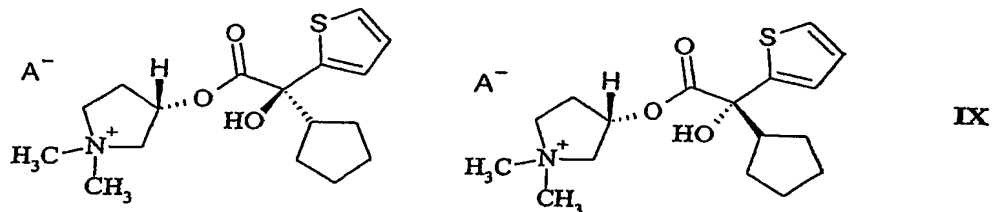


35 oder

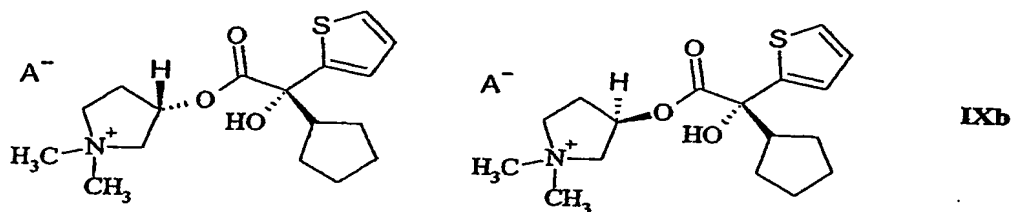
- d) zur Isolierung des 3S,2'R-Isomers (Formel VIII, A = Br oder I)



das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'S- und 3S,2'R-Isomer (Formel IX)



oder das Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3R,2'R-Isomer (Formel IXb)



zum Umkristallisieren verwendet und das jeweils zu isolierende Stereoisomer angereichert als Niederschlag erhalten wird, wobei ein das jeweils zu isolierende Stereoisomer im Niederschlag anreicherndes Lösungsmittel verwendet wird, und/oder

bei der Quarternisierung jene tertiären, basischen Diastereomerengemische eingesetzt werden, welche zu den oben genannten quartären Diastereomerengemischen führen, und das jeweils zu isolierende Stereoisomer nach der Reaktion angereichert als Niederschlag erhalten wird, wobei ein das jeweils zu isolierende Stereoisomer im Niederschlag anreicherndes Lösungsmittel verwendet wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem Lösungsmittel mit einem Wassergehalt verwendet werden, der dazu führt, dass nur das gewünschte Diastereomer kristallin anfällt, während das andere Diastereomer in Lösung bleibt oder als Öl anfällt.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, bei dem man bei der Quarternisierung zu den genannten Diastereomerengemischen der quartären Salze ein geeignetes Lösungsmittel, wie z.B. Isopropanol oder Aceton, verwendet und somit die genannten Stereoisomere im entstehenden Niederschlag in angereicherter Form isoliert.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, bei dem zum Umkristallisieren ein Lösungsmittel verwendet wird, in dem sich das Diastereomerengemisch gut löst, und ein zweites, die Kristallisation bewirkendes Lösungsmittel zugesetzt wird, um die Kristallisation herbeizuführen.

5. Verfahren gemäß Anspruch 4, bei dem bevorzugt zum Lösen Methanol und/oder Ethanol verwendet werden/wird und die Kristallisation mit Ethylacetat und/oder tert-Butylmethylether herbeigeführt wird.

6. Verfahren gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, bei dem zum Umkristallisieren das Diastereomerengemisch in einem erhitzten Lösungsmittel gelöst wird und durch Abkühlung Kristallisation erfolgt.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, bei dem das Diastereomerengemisch in der Siedehitze in 2-Propanol oder Ethanol gelöst wird und die Kristallisation bei Abkühlung auf Raumtemperatur oder darunter erfolgt.

8. Verfahren gemäß Ansprüchen 1-7 bevorzugt zur Anreicherung des 3R,2'R-Isomers von Glycopyrroniumbromid.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche als Vorreinigungsstufe zum Erzielen einer primären Diastereomerenanreicherung oder, bei bereits erfolgter Anreicherung, zu einer weiteren Steigerung der Diastereomerenreinheit.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische verwendet werden, die vorzugsweise mindestens eines ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus verzweigten und unverzweigten Alkoholen mit niederem Molekulargewicht, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, 1-Propanol, tert-Butanol, Isobutanol, n-Butanol, sowie Aceton, Butanon, Acetonitril enthalten.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei der Quarternisierung ein Lösungsmittel mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als etwa 5%, noch bevorzugter etwa 0,5 – 2%, am bevorzugtesten etwa 1% verwendet wird.

5

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei beim Umkristallisieren ein Lösungsmittel mit einem Wassergehalt von vorzugsweise etwa 0,2 - 3%, bevorzugter etwa 0,5% verwendet wird.

10

15 Wien, am 21.02.2005

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/014432



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 40688 PHARMA	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/014432	International filing date (day/month/year) 18 December 2003 (18.12.2003)	Priority date (day/month/year) 18 December 2002 (18.12.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 207/12		
Applicant PHARMACON FORSCHUNG UND BERATUNG G.M.B.H.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.
☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 6 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 July 2004 (07.07.2004)	Date of completion of this report 07 March 2005 (07.03.2005)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/014432

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-19, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 1-12, filed with the letter of 23 February 2005 (23.02.2005)
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/014432

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1-4, 6

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-4, 6
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. ^A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid
sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/14432

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box III.1

The current claims 1 to 4 and 6 relate to processes characterised in each case by a desirable feature, namely the use of a "suitable solvent". The claims therefore cover all conceivable processes that have this feature, yet only a limited number of such processes have adequate support in the description in line with the requirement of PCT Article 5 (see page 5, lines 28 to 32, and page 6, lines 14 to 28). In this instance the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the full range of subject matter for which protection is sought. Irrespective of this, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) because they attempt to define the process in terms of the results which are to be achieved, namely the "discovery of a suitable solvent". This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the full range of subject matter for which protection is sought.

The International Examining Authority therefore fully endorses the objections raised in the International Search Report, and is offering an expert opinion on the novelty and inventiveness of the claimed subject matter solely on the basis of the above-cited passages of the description and the embodiments specifically mentioned in claims 5, 7 and 10 (PCT Article 34(4)(a)(i)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/14432

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

- D1: WO 98/21183 A (NOE CHRISTIAN R; WAELEBROECK MAGALI (BE); LAMBRECHT GUENTER (DE); CZEC), 22 May 1998 (1998-05-22)
- D2: WANG, Z. et al.: "USE OF CYCLODEXTRINS AS CHIRAL SELECTOR FOR THE CHIRAL SEPARATION OF ANTICHOLINERGIC DRUGS SUCH AS ANISODAMINE AND GLYCOPYRROLONIUM IN CAPILLARY ZONE ELECTROPHORESIS", JOURNAL OF HIGH RESOLUTION CHROMATOGRAPHY, Vol. 19, 1 December 1996 (1996-12-01), pages 697-699, XP002055747, DE WILEY VCH WEINHEIM

Document D1 relates to a process for producing glycopyrronium and to corresponding analogous compounds with subsequent racemate separation. The racemate separation process of D1 differs from the process claimed in the present application in that the racemate is reacted with optically active tartaric acid before fractionated crystallisation. (See D1, page 1, formula (I); page 2, last third; page 3, lines 1 and 2; page 5, second paragraph; page 10, second paragraph; examples 1 and 3.)

Document D2 relates to an electrophoresis-based process for separating racemic glycopyrronium, but no details are given regarding the absolute configuration of the products obtained (see page 697, left-hand column, second paragraph; page 697, right-hand column, second paragraph; page 699, figure 4).

Since neither of these documents relates to racemate separation by direct recrystallisation with ethyl acetate or *tert*-butylmethyl

ether, the subject matter of independent claim 1 and of dependent claims 2 to 12 can be considered novel in line with the comments in Box III above.

Inventive step

Since in this case the technical effect (process simplification) derives directly from the statement of the problem, the objective problem can be considered the same as the subjective problem, namely that of providing a simplified process for producing enantiomerically pure 3R,2'R glycopyrronium, which can be used as an antispasmodic agent.

Document D1 is considered to be the closest prior art because it solves a similar problem.

The feature that distinguishes the present invention from that of D1, namely the fact that optically active tartaric acid is not used, is also the solution to the objective problem.

A person skilled in the art attempting to solve this problem on the basis of his general technical knowledge would be faced with a large number of variable process parameters (choice of suitable reactants, pressure, temperature, to name but a few). Because of this, and because the aforementioned solution is not foreshadowed in the prior art, the solution involving direct fractionated crystallisation of the racemate can be regarded as inventive.

Clarity and formal points

The current claims 1 to 12 are based entirely on the original claims 1 to 12 and therefore meet the requirement of PCT Article 19(2).

Claim 1 fails to meet the requirements of PCT Article 6 because the subject matter for which protection is sought is not clearly defined. The claim seeks to define its subject matter by reference to the result which is to be achieved, namely fractionated crystallisation using a suitable solvent or solvent mixture, but in doing so merely states the problem addressed without specifying

the technical features needed in order to achieve that result (i.e. without specifying a suitable solvent or solvent mixture). The applicant is reminded that a claim must include all the essential features of the invention so as to allow a skilled person to carry out the invention without further experimentation. Finding a suitable solvent or solvent mixture would undoubtedly require such further experimentation.

Claims 2 and 3 also fail to meet the requirements of PCT Article 6 because the phrases "with a water content which ensures that only the desired diastereomer is obtained in crystalline form" and "a solvent in which the diastereomer mixture dissolves well is used, and a second solvent that induces crystallisation is added" are directed to the results which are to be achieved (i.e. the claims are formulated in a way that merely states the problems addressed).

Claims 11 and 12 also violate PCT Article 6 because specifying more than one value or range of values does not provide a clear solution to the technical problem addressed.

Examples 1, 3 to 6, 8, 10, 12, 16 and 17 are not covered by the claims that were examined because the diethyl ether used for recrystallisation is not specified in the claims either as a solvent or as a precipitating agent.

Industrial applicability

There are no doubts regarding the industrial applicability of the subject matter of claims 1 to 12.